

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

804

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre-Albert BOISMOREAU

**La Réaction de Léwis
et
son Facteur Thermique**

Président : M. LOEPER, Professeur agrégé

IMPRIMERIE MOUILLIER & DERMONT

22, Rue du Four - PARIS-VI^e

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre-Albert BOISMOREAU

**La Réaction de Léwis
et
son Facteur Thermique**

Président : M. LOEPER, Professeur agrégé

IMPRIMERIE MOUILLIER & DERMONT

22, Rue du Four - PARIS-VI°

1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
Clinique médicale	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY... Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 HUENIOT Obstétrique.
 MEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 Obstétrique. VAUDESCAL ...

**IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent**

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Au Professeur agrégé M. Lœper

*dans le service duquel nous avons fait
nos premiers pas en médecin, et qui
nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A notre Maître le Professeur agrégé GUY LAROCHE
Médecin de l'Hôpital Tenon
Chevalier de la Légion d'honneur

qui a bien voulu nous confier ce travail, et qui, au cours de l'année d'externat passée dans son service, nous a toujours témoigné une bienveillante attention.

Qu'il reçoive ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A nos maîtres d'externat

Monsieur le Docteur BRECHOT
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine

Monsieur le Professeur E. CHABROL
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Monsieur le Professeur NOBECOURT
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

A MES PARENTS

pour qui, ce travail est la récompense d'un sacrifice affectueusement consenti.

Mei et amicis

INTRODUCTION

La réaction cutanée locale à l'histamine obtenue après puncture épidermique au travers d'une goutte de bichlorhydrate d'histamine, ou à la suite d'une injection intradermique d'une même solution, a fait, depuis 1913 surtout, avec Eppinger et Guttman, l'objet de nombreux travaux.

Schenk, Lewis, Krogh, s'y sont également attachés, et en 1933, Roussy et Mosinger ont donné de la réaction de Lewis, une remarquable description.

Ces auteurs ont étudié ce qu'il est convenu d'appeler la triade de Lewis, réaction cutanée dont les éléments sont :

- une rougeur locale,
- une boule d'œdème,
- une réaction érythémateuse.

C'est en étudiant la sensibilité cutanée des diabétiques aux rayons ultra-violets, que notre Maître, le Professeur agrégé Guy Laroche fut amené avec le Dr J. Saidman, à étudier chez ces malades, la réaction cutanée à l'histamine, et en particulier, avec le thermomètre électrique de ce dernier, la perturbation thermique apportée, sur la peau, au niveau de l'érythème réflexe, par l'injection intradermique d'histamine.

Notre Maître Guy Laroche a bien voulu nous confier l'étude systématique de ce nouvel et quatrième élément de la réaction de Lewis, qui est le facteur thermique.

Nous nous sommes attachés au cours de ce travail, à étudier ce facteur thermique, plus particulièrement chez les hépatiques et chez les diabétiques, mais également chez un certain nombre d'autres malades.

Nos observations ont porté sur cent dix malades.

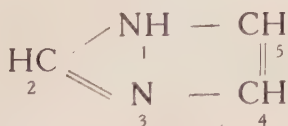
C'est le résultat de nos recherches, effectuées dans le service de notre Maître, à l'hôpital Tenon, que nous allons exposer, mais auparavant, nous donnerons de la réaction de Lewis, une description aussi complète que possible, en nous appuyant tant sur les nombreux et remarquables travaux qui ont précédé, que sur ceux qui nous sont personnels.

L'HISTAMINE

I. — Sa constitution.

L'histamine appartient au groupe des imidazols, lequel englobe lui-même un grand nombre de corps très différents les uns des autres, puisque certains, comme l'histamine, sont toxiques, d'autres comme l'histidine, dépourvus de toute toxicité.

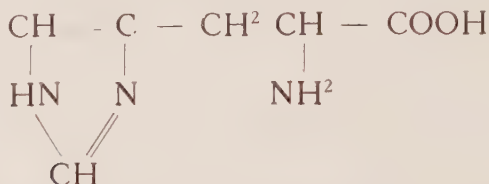
On désigne sous le nom générique d'imidazols, des composés qui renferment dans leur formule, le noyau imidazol, ou glyoxaline, lequel peut s'écrire de la façon suivante :



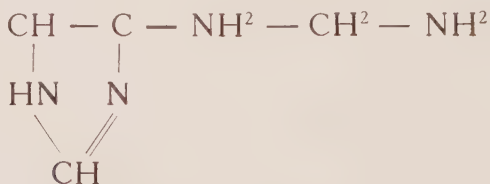
noyau qui constitue un élément indispensable de la nature vivante.

Les plantes en réalisent la synthèse; le fait est moins certain pour les animaux, mais l'organisme peut, à partir de ce noyau imidazol, former un grand nombre de corps.

Parmi les imidazols naturels, nous citerons d'abord l'*histidine* ou acide β imidazol — α — aminopropionique, constamment obtenu par hydrolyse des protéines, et dont la formule développée est la suivante :



et enfin l'*Histamine* ou β imidazol-éthylamine qui ne diffère du précédent que par perte du groupement carboxyle : — Co — O — et dont la formule, par conséquent, est la suivante :



Ce phénomène constitue la : décarboxylation.

M. le Professeur Lœper et son école, ont depuis deux ans, entrepris l'étude systématique d'un certain nombre de manifestations pathologiques, et ont pu, dans une certaine mesure, en démontrer l'origine histaminique ou, tout au moins imidazolique, ils se sont de ce fait, attachés à chercher l'origine de ces corps. Au cours de ces recherches, ils ont réalisé au laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine à Paris, la synthèse d'un certain nombre d'imidazols, très curieux tant au point de vue chimique que physiologique. Nous citerons parmi ces corps :

La *méthylamine éthylimidazol* qui jouit d'une activité à peu près égale à celle de l'histamine;

La *méthylhistamine*, 200 fois moins active;

Le *glycylimidazol éthylamine*, 100 fois moins actif;
L'*oxyaminoéthylimidazol* sans action.
On peut encore citer le *méthyl-4-imidazol*;
L'*oxyméthyl-4-imidazol*;
L'*imidazol formamide*;
Le *dizabinotétrahydroxybutyl-imidazol*.

II. — Son origine.

Il existe divers processus de formation de l'histamine; le mieux caractérisé est celui de :

1° La *décarboxylation*.

« Cette décarboxylation, écrit le Professeur Lœper, est
« le processus très simple, très facilement réalisé dans
« certaines conditions favorables, par lequel, un acide
« aminé indispensable à l'édification de la molécule
« protéique, l'histidine, se transforme en une base ami-
« née de toxicité redoutable, l'histamine. » (*Progrès Mé-
dical*, n° 5, 30 janvier 1937.)

L'histidine est donc la source principale de l'histamine. Un rapide coup d'œil sur les substances rentrant dans la composition de la ration alimentaire montre combien elle est répandue. On la rencontre, en effet, dans les tissus musculaires (4 à 5 %), dans la caséine, la gélatine, dans la globine de l'hémoglobine (11 %), dans la sérum albumine et la sérum globuline; elle existe encore dans les extraits d'organes (posthypophyse), peptone, secrétine.

La décarboxylation de l'histidine est le fait de bactéries et accessoirement de certains champignons; cette dernière hypothèse due à Guggenheim a été émise à la suite de la découverte de l'histamine dans l'ergot de seigle par Barger et Dale.

Un grand nombre de germes décarboxylants ont été décrits.

En 1910, Ackermann et en 1911, A. Berthelot et D. Bertrand, parvinrent à faire décarboxyler l'histidine par quelques microbes qu'ils isolèrent à l'aide de cultures en milieu synthétique, tels le *Bacillus aminophyllus*, très voisin du *Lactis aérogène* et du pneumobacille de Friedlander, et diverses races de *Bactérium coli*. Berthelot, Dale et Zunk montrèrent également que les anaérobies décarboxylaient l'histidine et que ces derniers étaient ainsi à l'origine des phénomènes de choc observés chez les grands blessés de guerre. On avait, en effet, remarqué que le choc se produisait après que le lien placé au-dessus de la blessure était enlevé. Le choc était dû à la pénétration dans la circulation, des produits de désintégration, développés au niveau de la plaie.

Hanke et Koessler ont établi que cette décarboxylation ne s'effectuait qu'en milieu acide, ou en présence de polyols générateurs d'acidité.

Cette transformation peut se produire dans l'intestin sous l'influence des germes décarboxylants en milieu acide.

Mais elle peut aussi se produire dans l'intimité même des tissus, et le Professeur Læper et ses collaborateurs ont justement montré qu'il fallait alors un certain degré d'acidose locale ou générale. Ces auteurs furent amenés à tirer une telle conclusion en étudiant la réaction provoquée par l'injection intradermique d'histidine.

Ils ont remarqué en effet, que cette injection d'histidine, même avec une solution à 1 pour 25, introduite à la dose de 2 ou 3 gouttes ne provoquait aucune réaction cutanée. La réaction n'était positive que chez les rénaux et les hépatiques.

Chez ces malades, aussitôt après la piqûre apparaissait une papule blanche qui s'entourait après cinq minutes d'un halo rouge, parfois étendu, prurigineux, et

qui persistait de quarante-cinq minutes à une heure; chez ces mêmes malades, l'injection intra-dermique d'histamine provoquait une réaction cutanée fort peu différente.

Ces auteurs ont pensé que l'apparition de la réaction à l'histidine pouvait être attribuée à la transformation dans les tissus, de cette substance en histamine ou en un produit voisin, la transformation pouvant être le fait de l'acidose.

En étudiant la réserve alcaline dans les cas où le test à l'histidine était positif, ils ont trouvé qu'elle était en moyenne de 38, et que chez tous les autres sujets à test négatif, elle était en moyenne de 56.

Devant ces faits, ils ont alors tenté de supprimer la réaction à l'histidine en alcalinisant l'organisme avec le bicarbonate de sodium. Des expériences qui furent faites, il ressortit que l'absorption de bicarbonate de sodium fait disparaître la réaction à l'histidine, et que cette disparition coïncide avec l'élévation marquée de la réserve alcaline.

Une épreuve symétrique put être faite chez deux sujets dont la réaction était négative, et que l'absorption quotidienne d'acide chlorhydrique rendit manifestement positive.

En outre, un grand nombre de processus aigus ou chroniques congestifs ou phlegmasiques microbiens ou mécaniques sont susceptibles de donner naissance aux imidazols, et le Professeur Lœper a pu en trouver dans le sérum des asystoliques, aussi bien que dans celui des broncho-pneumoniques, des urémiques que des rhumatisants.

2° Autres processus de formation d'histamine.

A côté de la décarboxylation directe de l'histidine, il

existe d'autres modes de production d'histamine dans l'organisme.

Il existe, en effet, une foule de causes physiques, de traumatismes physiques ou physico-chimiques susceptibles de provoquer *in situ*, au niveau de leur point d'application, la libération d'histamine.

Ces facteurs de formation d'histamine peuvent être naturellement spontanés ou artificiellement provoqués.

a) Parmi le premier groupe, nous citerons l'action de la lumière solaire sur les téguments, celle des rayons ultra-violetes en particulier.

L'action des rayons ultra-violetes est complexe, et a été étudiée récemment encore par B.-J. Hadjipavlou, qui, sous la direction de notre Maître, le Professeur agrégé Guy Laroche, a soutenu devant la Faculté de Médecine de Paris, en 1938, une thèse sur la sensibilité cutanée des diabétiques aux rayons ultra-violetes.

Nous rappellerons brièvement ce qui se passe quand on irradie la peau par les R.U.V..

1° Une partie de l'énergie du faisceau U.V. est transformée en chaleur;

2° Une autre partie de l'énergie donne au niveau des couches superficielles de la peau, des perturbations moléculaires qui constituent les phénomènes photo-chimiques;

3° Une troisième partie, provoquera des déplacements d'électrons dans la molécule des cellules épidermiques, faisant passer les électrons d'une orbite de ce système moléculaire, à une autre orbite;

4° Enfin, une autre partie de l'énergie des R.U.V. modifiera l'équilibre électrique de l'atome en provoquant l'expulsion d'électrons hors de l'atome, ce qui se traduit par des phénomènes photoélectriques.

Comme on s'en aperçoit, écrit B.-J. Hadjipavlou, l'action des R.U.V. est polyvalente. On peut néanmoins diviser ces actions multiples en deux groupes.

A) Groupe à effet thermique.

B) Groupe comprenant surtout les phénomènes photo-électriques et accessoirement les phénomènes de fluorescence et photochimiques.

Le groupe A : chaleur et effet d'irritation cellulaire, agit comme un stimulus physico-chimique, et appartient à la série des stimuli, qui ainsi que nous l'avions annoncé plus haut, constituent, à côté de la décarboxylation directe de l'histidine, un autre facteur de formation d'histamine.

A l'appui de cette assertion, nous pouvons noter que, à la suite de Lewis et Hammer, Aimer et Cayla ont insisté, en 1937, au Congrès International de la lumière à Wiesbaden, sur la similitude qui rapproche l'exosérose de l'actinité, de l'œdème de l'histamine.

Ils ont supposé, et MM. Jausion, Giard et Boussen ont émis la même hypothèse, dans un rapport simultané, que la cytolise engendrée par le phototraumatisme ne pouvait manquer de libérer de l'histamine nocive, et de provoquer ainsi la turgescence des téguments lésés.

b) On peut aussi, artificiellement et de bien des manières provoquer la libération, *in situ*, d'histamine, ou tout au moins d'imidazols ayant des propriétés chimiques et biologique identiques.

Toute irritation de la peau, quelle qu'elle soit, provoque la formation de ces corps.

Th. Lewis se basant sur ses observations, et toute une série d'essais, a pensé que dans la réaction des vaisseaux de la peau à l'action des stimulants, le rôle principal n'est pas joué par le réflexe nerveux, mais qu'il y a formation d'une substance qui se libère des cellules de l'épiderme, directement sous l'action d'un stimulant

donné. Ne s'agit-il pas là d'une substance assimilable, aux « hormones nerveuses ». L'action de cette substance hypothétique est analogue à celle de l'histamine.

Identification de cette substance.

La caractérisation de cette substance a été faite chimiquement et biologiquement.

Alechinsky et J. Jankowski se sont particulièrement occupés de la question.

1° *Méthodes chimiques.* Pour vérifier qu'il existait une analogie chimique entre l'histamine et la sérosité des papules dermiques obtenues par percussion de la peau au moyen de la douche filiforme, les auteurs ont eu recours à la réaction de Walther Zimmermann, pratiquée dans un tube de Thunberfi :

Un centimètre cube de la sérosité fut versé dans trois gouttes d'une solution à 1 % de nitrate de Cobalt, puis additionné de dix gouttes d'une solution deux fois normale de soude. Il s'est produit dans ces conditions une coloration violette intense.

Cet auteur a obtenu douze fois la réaction positive en utilisant la sérosité prélevée chez douze sujets différents.

D'après Zimmermann, cette réaction permettrait de caractériser spécifiquement l'histamine. En effet, les divers dérivés de l'imidazol examinés par cet auteur, ou bien ne donnent pas de coloration (pilocarpine, éserine), ou bien en donne une jaune (carnosine, histidine). En l'absence d'imidazol éthylamine, le mélange de la solution de soude à la sérosité dermique, additionnée au préalable de nitrate de Cobalt, donne une coloration bleu azur, laquelle, en aucune façon, ne peut être confondue avec la réaction violette de l'histamine.

Donc analogie, sinon identité, de l'histamine et du principe libéré au niveau de la peau après application d'un agent physique traumatisant.

2^e *Les méthodes biologiques* employées pour caractériser ce principe actif sont aussi nombreuses que variées, nous allons maintenant les étudier.

Alechinsky ayant eu l'occasion de recueillir une quantité importante de sérosité exsudant des papules dermatiques provoquées par la douche filiforme, a injecté un centimètre cube de ce liquide, mélangé à quatre centimètres cubes d'eau physiologique, dans la veine d'un chien chloralosé, dont il inscrivait la pression carotidienne et les mouvements respiratoires.

Il a pu ainsi observer une chute de la pression sanguine, accompagnée d'un ralentissement respiratoire, comparables en tous points aux phénomènes observés après l'injection de faibles doses d'histamine.

J. Jankowski s'est attaché à montrer qu'il était possible de découvrir la substance histaminique dans le sang ayant traversé une région donnée de la peau, après irritation.

Les expériences de Kokowski avaient appris que l'histamine est fournie en grande partie par le processus de digestion et décomposition des aliments protéiques, et que le jeûne suivi d'une purgation abaissait sa teneur dans le sang à un taux voisin de zéro.

Tenant compte de ces considérations, J. Jankowski opéra de la façon suivante :

Le jour précédant l'expérience, il administra au sujet un laxatif, et, le matin du jour de l'essai, un lavement. A jeun, il préleva le sang de la veine du pli du coude et procéda ensuite à l'irritation mécanique de la peau de l'avant-bras sur la face antérieure par frottement au moyen d'une spatule de bois.

Quand la peau fut devenue rouge, il préleva du sang, une deuxième fois, dans la veine cubitale. La défibrination du sang s'obtint mécaniquement, les opérations furent faites aseptiquement.

Pour découvrir l'existence de l'histamine ou de corps à action analogue, ainsi que pour pouvoir comparer leur teneur dans le sang prélevé avant et après l'action irritante, il usa de deux méthodes.

La première consistait à examiner l'influence d'une goutte de sérum sur la peau après injection intradermique.

Dans le cas d'existence d'une des substances en question, il s'ensuivait la formation d'une élevure et la peau alentour devenait rouge.

La seconde méthode consistait à rechercher l'influence d'une certaine quantité de sang sur le muscle isolé de l'utérus de cobaye vierge. A cette fin, l'auteur employait l'appareillage généralement admis pour les essais sur les organes isolés. Dans le récipient où était suspendu le muscle immergé dans le liquide de Ringer-Locke, il ajoutait 5/10^e de centimètre cube de sérum, ou bien 5/10^e de l'hémolysat. Dans le cas de l'existence de l'histamine, il se manifestait une contraction tonique du muscle, mouvement enregistré sur un cylindre tournant.

Dans deux cas, l'auteur réussit à préparer le malade de façon tellement exacte, que dans le sang prélevé avant l'action irritante, l'histamine ne fut pas découverte par l'essai sur le muscle isolé de l'utérus. Le sérum obtenu de ce sang, et introduit ensuite dans le derme ne manifesta qu'une action négligeable. *

Par contre, l'injection dans la peau, du sérum obtenu du sang prélevé après l'irritation détermina immédiatement une élevure d'un diamètre de un centimètre et la peau d'alentour devint rouge.

Dans d'autres essais, Jankowski ne réussit pas à obtenir, avant l'action irritante, du sang absolument exempt d'histamine, de sorte que la réaction fut la même, puisque la réaction locale de la peau ne se prête pas à la détermination quantitative de l'histamine.

L'auteur pratiqua également des essais relatifs à l'influence du sang sur la contraction de l'utérus isolé de cobaye vierge.

Dans tous les cas où la peau réagissait à l'action des stimulants, l'hémolysat du sang obtenu après action irritante (de même que le sérum bien qu'à un degré beaucoup moindre), détermina la contraction, qui est analogue à celle que donne l'histamine.

Dans les deux cas positifs dont nous venons de parler, le sang du prélèvement initial, exempt d'histamine n'entraîna pas la contraction, tandis que celui de la deuxième récolte en détermina une, d'une durée de 9 à 11 minutes, permettant d'enregistrer une courbe de 7 cms de hauteurs.

Même dans les cas où le sang initial accusait l'existence d'histamine, ou de corps agissant de façon analogue, le mouvement du muscle sous l'action du sang du deuxième prélèvement était beaucoup plus intense, et d'une durée trois à quatre fois plus longue.

Dans l'un des cas observés où le sujet était une personne âgée dont la peau ne réagissait que faiblement à l'irritation mécanique, la seconde courbe différa très peu de la première.

L'action des stimulants thermiques est analogue à celle des stimulants mécaniques : après un bain chaud de l'avant-bras, J. Jankowski put constater une augmentation considérable de l'histamine dans le sang de la veine de la même main.

De ces expériences, nous pouvons conclure avec leurs auteurs, que, si la décomposition des albuminoïdes dans le tube digestif et dans certaines circonstances, dans les tissus, est une source importante d'histamine, elle n'est cependant pas exclusive, et il semble difficile d'imaginer

qu'on puisse, lors d'une réaction de la peau, aboutir si rapidement à la décomposition des albuminoïdes tissulaires de formule complexe, en des corps relativement aussi simples que l'histamine.

III. — La répartition de l'histamine dans l'organisme.

Nous savons cependant que chaque tissu comprend toujours une certaine quantité d'histamine. Suivant le tableau donné par Felldberg et Schiff, le poulmon en accuse de 44 à 75 milligrammes par kilogramme de tissu; dans la peau on en trouve 24 milligrammes par kilogramme.

Suivant Lewis, elle se trouve dans les cellules sous une forme telle qu'elle ne peut agir, et le stimulant mécanique agit sur la cellule en libérant l'histamine.

Le Professeur Lœper a montré en utilisant comme méthode de détection et de dosage, la diazoréaction de Pauly (rendue quantitative par titrage colorimétrique en comparaison avec un étalon au rouge congo-méthylorange, technique de MM. Lœper, Lesure et Thomas) que si normalement on ne trouve pas de corps imidazoliques (nous insistons sur le terme général d'imidazols et non sur l'histamine en particulier, car la réaction n'est pas spécifique de l'histamine), dans les différentes humeurs, il en existe au contraire des quantités variables au cours des phénomènes de choc, de collapsus et d'hypotension au cours des thyphoïdes graves, des urticaires et des œdèmes de Quincke, de certains œdèmes chez des rénaux, chez des hépatiques, des néoplasiques, des suppurants, de certaines méningites « séreuses », de certains ictères catarrhaux, et surtout au cours des intoxications alimentaires.

Cet auteur et ses collaborateurs ont montré en outre le rôle du rein dans l'élimination des imidazols, et attiré l'attention sur la possibilité de rétention de ces corps par atteinte rénale aiguë ou chronique, par oblitération mécanique des voies urinaires.

En résumé, ils ont montré l'existence à la fin de certaines maladies aiguës, d'une crise d'imidazols comme il existe une crise d'urée et de chlorure; que cette crise dépend souvent de la résorption des exsudats; que souvent aussi, l'élimination urinaire est précédée d'un accroissement passager d'imidazols dans le sang, comme elle est souvent précédée d'une azotémie fugace et pré-critique.

IV. — La destruction de l'histamine.

Cette description du mouvement de l'histamine dans l'organisme serait incomplète, si nous n'envisagions maintenant son devenir.

Puisque à l'état normal, comme nous venons de le voir, il n'existe dans les humeurs que des traces infimes d'imidazols, il faut bien admettre qu'est ainsi détruite dans un ou plusieurs organes, la quasi totalité de ces corps, fabriqués tant au niveau du tube digestif par le processus de désintégration des albuminoïdes, qu'au sein des tissus grâce aux différents mécanismes que nous avons envisagés.

Le mot destruction est sans doute inexact, et cela tient à notre ignorance sur le mécanisme réel de cette disparition. S'agit-il, en effet, d'une véritable destruction, avec élimination des produits de désintégration? S'agit-il encore d'une élimination en nature? S'agit-il enfin d'une fixation? Ces différents mécanismes ne sont-ils pas combinés?

Quoi qu'il en soit, cette fonction d'élimination ou de destruction semble dévolue principalement à deux organes : le *Foie* et les *Poumons*.

Cette question a fait l'objet d'études de Dale et Laidlaw pour le foie; de Binet et Marqui pour les poumons.

Dale et Laidlaw ont enseigné que l'histamine est très vraisemblablement détruite dans le foie par le procédé de l'acétification, donnant naissance à l'acide imidazol-acétique, produit imidazolique sans action pharmacodynamique perceptible. Cette fonction étant, suivant la provenance endogène ou exogène de l'histamine, une fonction d'arrêt ou de neutralisation du toxique; et, comme l'écrit M. Perrault (dans son article sur l'histamine, paru dans le « Progrès Médical » du 30 janvier 1937), on conçoit que les malades au foie « insuffisant » soient souvent hypersensibles à l'histamine.

Nous verrons ultérieurement combien cette hypothèse nous semble fondée et, en tout cas, combien elle est très probablement une des raisons, sinon la principale, de l'hypersensibilité de certains sujets à l'histamine.

C'est à Binet et Marqui que nous devons les travaux sur le rôle des poumons dans la destruction de l'histamine.

En effet, les travaux antérieurement consacrés à la biologie des imidazols, et à leur intervention possible au cours des processus pathologiques, ont conduit ces auteurs à étudier l'action du poumon sur ces substances.

Dans ce but, ils ont dosé les imidazols dans le sang après avoir déféqué ce dernier avec un volume égal d'acide trichloracétique à 7/100 et en effectuant sur le filtrat la réaction colorée indiquée par MM. Lœper, A. Lesure et A. Thomas. Ces prises de sang étaient pratiquées dans les conditions expérimentales que nous allons résumer.

Dans une première série d'expériences, ils ont fait, chez le chien anesthésié, des prises de sang simultanées, dans le cœur droit et dans l'artère fémorale, et ils ont dosé alors les imidazols dans le sang avant et après la traversée du poumon.

Ces expériences ont montré qu'au cours de la traversée pulmonaire, le sang perd une partie importante des imidazols qu'il renferme.

Dans une seconde série de recherches, ils ont eu recours à la préparation du poumon isolé, perfusé et ventilé, telle qu'ils l'avaient décrite antérieurement (L. Binet et Mayer, *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 189, p. 1330).

Ils ont ajouté au sang une certaine quantité de chlorhydrate d'histamine, et ils ont étudié les variations du taux des imidazols, avant et après 3 heures de perfusion, comparativement à une partie de ce sang additionné de chlorhydrate d'histamine, laissé à l'étuve le même temps.

Ces expériences ont montré la disparition presque complète du chlorhydrate d'histamine après son passage dans le poumon.

Ainsi le sang surchargé artificiellement d'histamine perd une grande partie de celle-ci au cours de la perfusion du poumon.

L'analyse du phénomène permet de montrer qu'il s'agit d'une destruction, et non pas d'une fixation de cette substance.

Le dosage des imidazols dans le poumon frais, avant et après l'expérience, montre que la teneur de cet organe en imidazols se modifie très peu après une circulation de 3 heures, faite avec un sang considérablement enrichi en histamine.

Voici les chiffres trouvés par les auteurs, sur le poumon frais au début et à la fin de l'expérience, en milligrammes par 100 grammes de tissu frais : 8,5 et 8,9

dans un cas — 13 et 13,1 dans un autre — 6,4 et 7,5 dans un troisième.

De tels faits sont à rapprocher des expériences de C.-H. Best (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, p. 1344) qui montrent que, lorsqu'on maintient du tissu pulmonaire dans une solution saline, à l'étuve à 37°, en présence de toluène, l'histamine présente ou ajoutée disparaît.

On est ainsi, semble-t-il bien, en droit de conclure à une fonction histaminolytique du poumon.

Notre Maître, le Professeur agrégé Guy Laroche, pense qu'il serait intéressant de renouveler l'expérience avec les extraits d'autres organes, car cette fonction de destruction de l'histamine n'est peut-être pas effectuée uniquement dans le foie et les poumons.

Après avoir étudié rapidement dans ses grandes lignes ce qu'on pourrait appeler le métabolisme des imidazols, et en particulier de l'histamine, nous allons maintenant envisager la réaction cutanée locale à l'histamine.

Nous décrirons cette réaction, nous en montrerons l'utilité, et enfin nous exposerons les recherches que nous avons poursuivies sous la direction de notre Maître le Professeur Guy Laroche, dans son service de l'hôpital Tenon, en collaboration avec MM. Saidman, Schwab, et du D^r Tadeusz Bartoszek, médecin des hôpitaux de Varsovie, recherches qui tendent à montrer l'existence d'un élément thermique de la réaction de Lewis.

V. — La Réaction de Lewis.

La réaction cutanée locale à l'histamine a été étudiée jusqu'ici, surtout du point de vue physiologique, par Eppinger et Guttman (1913); Pilcher et Sollmann (1916); Ebbecke (1917); Spor (1920); Schenk (1921); Lewis et Grant (1921); Heubner (1925); Knogh (1928); Schief (1929).

Mais l'étude de la triple réaction à l'histamine a fait depuis 1931, de la part de Roussy et Mosinger, l'objet d'études approfondies; ces auteurs en ont donné une description fort détaillée. Nous ne pouvons mieux faire que de nous reporter à ces importants travaux, et en nous permettant d'y ajouter les quelques remarques que nous avons pu faire au cours des nombreuses réactions que nous avons pratiquées.

La technique de la réaction est extrêmement simple; on pratique l'injection de 0,1 cc. d'histamine dans le derme. On peut également recourir à la technique suivante : on dépose une goutte d'histamine sur la peau scarifiée au vaccino-stylé; ou encore plus simplement on procède à une piqûre de l'épiderme à travers une goutte de l'histamine déposée sur la peau. La solution généralement employée est la solution au 1/1000 de chlorhydrate de β imidazol éthylamine.

Notons accessoirement qu'on peut encore faire pénétrer la solution d'histamine par ionisation.

Chez le sujet normal, en peau saine, quelle que soit la méthode employée, on observe les trois phénomènes suivants qui constituent la triade réactionnelle de Lewis :

1° Une rougeur locale, d'étendue variable, souvent à peine visible, qui apparaît au lieu même de la piqûre, 10 à 20 secondes après celle-ci;

2° Une réaction érythémateuse, dite réflexe, appelée encore aréole rouge, dont les limites périphériques sont irrégulières et souvent entourées de taches érythémateuses aberrantes. Cette aréole rouge peut atteindre d'emblée sa surface maxima; mais les auteurs ont remarqué le fait suivant curieux, et que nous avons nous-même constaté à plusieurs reprises, à savoir que l'érythème s'étend par bonds successifs, comme il peut aussi

s'installer progressivement et excentriquement en partant de la zone centrale;

3° Le troisième phénomène est constitué par une boule d'œdème qui se forme au lieu de l'injection au bout de 2 à 3 minutes. Cette boule est plus ou moins saillante et plus ou moins étendue ; sa dimension moyenne est de 1 à 2 centimètres de diamètre, ses dimensions extrêmes de 0 cm. 5, ou au contraire de plusieurs centimètres de diamètre, comme ce fut le cas d'une malade de MM. Jausion, Giard et Boussen, qui en ont rappelé l'observation dans le *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1937, t. 1, pp. 698-705. Il s'agissait en effet d'une patiente souffrant d'urticaire à l'effort depuis des années, et chez laquelle une seule injection de 1/10 de centimètre cube d'histamine, outre qu'elle détermina un placard œdémateux large comme 3 paumes de main, suscita des signes généraux alarmants : d'abord céphalée et congestion intense de la face, puis angoisse et lipothymie, mais suivis en dernier lieu de désensibilisation.

Cet œdème prend généralement une forme arrondie, et émet parfois des prolongements semblant suivre les voies lymphatiques.

Mécanisme de la Réaction de Lewis

Les différents phénomènes réactionnels à l'histamine, rougeur locale, érythème réflexe, œdème, subissent, comme nous le verrons, au cours des états pathologiques, des modifications qui ne sont pas parallèles. Il est donc logique de penser que leur mécanisme n'est pas identique.

Nous allons passer successivement en revue les différents facteurs de la réaction de Lewis.

1° Pour Roussy et Mosinger, LA ROUGEUR LOCALE est due sans aucun doute à la réaction vasculaire directe des petits vaisseaux cutanés, au contact de l'histamine. Elle se produit encore en effet, sur la peau, après l'action de la novocaïne, et persiste sur les territoires éternés.

2° L'ÉRYTHÈME RÉFLEXE. — Ce phénomène soulève un problème beaucoup plus difficile que le précédent, et l'accord est loin d'être fait sur son mécanisme.

Une conception purement humorale des réactions vasculaires a été défendue par Demoor.

Pour Roussy et Mosinger, au contraire, le phénomène est dû manifestement à l'intervention d'un facteur nerveux. Plaident en faveur de cette hypothèse : la brusquerie de son apparition, et son extension se faisant parfois par bonds réitérés ; les modifications subies dans les lésions nerveuses centrales et périphériques ; enfin l'impossibilité de le produire dans un territoire cutané anesthésié à la novocaïne.

La nature de la réaction nerveuse qui est en cause est en fait difficile à élucider.

Pour expliquer ce problème, deux hypothèses ont été soulevées jusqu'à présent : l'intervention des fibres sensitives, et le mécanisme du réflexe d'axone.

En effet, depuis les expériences de Stricker (1876), on admettait généralement que les fibres de la sensibilité étaient vaso-dilatatrices par action antidromique. Partant de ces données, on avait été amené à penser que l'histamine déclenchait la vaso-dilatation par l'excitation des fibres sensitives.

Or, l'histamine provoque 15 à 20 secondes après injection intradermique, une sensation de prurit intense coïncidant avec l'apparition de la rougeur réflexe.

D'après Lewis, cette sensation serait due à l'excitation, par l'histamine, de fibres nerveuses spéciales inter-

venant également dans le réflexe d'axone vaso-dilatateur d'origine histaminique.

Cependant, Krogh admettait la nature sensitive douloureuse des fibres en jeu, car pour lui l'érythème était d'autant plus marqué que la sensation douloureuse était plus intense.

Pour vérifier l'une ou l'autre de ces hypothèses, Roussy et Mosinger ont pensé qu'il serait intéressant d'étudier la réaction à l'histamine, chez certains malades présentant des troubles objectifs ou subjectifs de la sensibilité.

Or, ces auteurs, dans leurs expériences, n'ont observé que de rares faits capables de plaider en faveur d'une telle spécialisation.

En bref, leurs constatations n'ont pas confirmé la conception de Lewis suivant laquelle les fibres de la sensibilité prurigineuse seraient vaso-dilatatrices par voie antidromique. En effet, dans tous les cas où manquait le prurit, il existait cependant un érythème réflexe des plus typiques après injection intradermique à l'histamine.

Etudiant ensuite les rapports entre l'érythème réflexe et la sensibilité douloureuse et tactile, ces auteurs ont observé que l'anesthésie et l'hypoesthésie d'origine centrale n'ont aucune influence sur la réaction érythémateuse.

Ils ont observé de même que la réaction pratiquée au niveau des zones hyperalgiques de tabétiques ne subissait aucune modification.

Pour Roussy et Mosinger, les fibres en jeu dans l'érythème réflexe paraissent être d'origine végétative; en effet, ces auteurs ont remarqué que la rougeur cutanée subit dans certaines lésions centrales des modifications

parallèles à celles d'autres phénomènes sympathiques. Ils retiennent encore, à l'appui de cette hypothèse, le caractère amphotonique de la réaction.

Un fait leur paraît plaider en faveur de l'existence dans la peau d'un réseau végétatif continu, qui serait responsable de la réaction; c'est l'extensibilité de la réaction érythémateuse, par des injections répétées d'histamine et d'adrénaline, puis à nouveau d'histamine en un même point. On arrive en effet de cette manière à avoir un érythème, toujours centré sur le même point d'injection, mais qui est plus étendu que le précédent, après chaque nouvelle injection d'histamine.

L'excitation des mêmes terminaisons nerveuses détermine donc, suivant les circonstances, une réaction de plus en plus étendue.

Ce fait cadre, pour Roussy et Mosinger, avec l'existence d'un réseau nerveux continu de fibres végétatives.

En effet, l'érythème histaminique est un phénomène actif, et non un phénomène paralytique par inhibition des fibres vaso-constrictives. D'ailleurs, au niveau de la zone érythémateuse, ces fibres constrictives gardent la faculté de se contracter, comme l'on peut s'en assurer en portant sur la zone rouge une excitation au moyen d'une pointe aiguë; on obtient ainsi une raie blanche réactionnelle.

Peut-être nous sera-t-il permis de penser que cette théorie nerveuse n'exclut pas complètement la théorie humorale de Demoor d'après laquelle toutes les réactions vaso-motrices locales s'expliqueraient par la transmission humorale des excitations.

Si, en effet, la réaction érythémateuse réflexe à l'histamine est l'expression de la réponse à une excitation, en l'occurrence histaminique, des fibres végétatives, il semblerait qu'on soit autorisé à penser que cette réponse

variera précisément avec la susceptibilité de ce système végétatif; c'est ce que nous avons étudié, en pratiquant systématiquement, chez les sujets à qui nous avons fait des intradermo-réactions à l'histamine, l'étude du tonus neuro-végétatif, grâce à la recherche des réflexes solaire et oculo-cardiaque, et en inscrivant les réponses sur le cylindre tournant de l'appareil de Santenaise.

De l'étude des nombreux cas que nous avons observés, nous nous pensons autorisés à conclure qu'on peut difficilement admettre un parallélisme entre le tonus neuro-végétatif et l'aspect extérieur de l'érythème.

3° L'ŒDÈME HISTAMINIQUE. — Il semble qu'à son sujet l'accord soit fait.

Il paraît dû en effet à une augmentation de la perméabilité capillaire. En effet, le liquide œdémateux renferme 70 à 80 pour 100 des albumines totales de la même quantité de sérum (Lewis). Il se produit donc à ce niveau une véritable exsudation. On peut même observer (comme l'a montré R. Spira dans sa thèse préparée dans le service du Professeur Lœper) dans cet œdème la présence d'éléments anormaux du sang, tels les pigments biliaries. Il se produit un afflux des pigments biliaries dans la zone œdémateuse; et, dans les cas où la bilirubinémie est suffisante, l'œdème prend une teinte jaune; c'est à ce phénomène que le Professeur Lœper a donné le nom d'ictère local provoqué.

Cette augmentation de la perméabilité capillaire est, dans une certaine mesure, indépendante du degré de vaso-dilatation. En effet, la boule d'œdème histaminique a pu être provoquée sur une zone de peau rendue anémique par l'adrénaline. La vaso-constriction n'empêche donc pas l'œdème de se produire, et Roussy et Mosinger pensent que la perméabilité capillaire joue le rôle prédominant dans les œdèmes inflammatoires en général.

Les modifications de la Réaction de Lewis

La réaction que nous avons prise pour type de description est celle qui s'observe le plus généralement, chez le sujet normal, lorsque l'injection intradermique de l'histamine est pratiquée en peau saine. Nous insistons sur ce point, car nous verrons plus loin le rôle de certains facteurs locaux dans les modifications de la réaction de Lewis.

Cette description est celle qui a été donnée par Roussy et Mosinger, et nos recherches personnelles nous autorisent à adopter cette description, qui est absolument conforme à tous les cas normaux que nous avons pu observer.

De nombreux facteurs interviennent pour modifier les différents éléments de la réaction, soit séparément, soit simultanément ; et ceci pouvait être facilement prévu si l'on remarque que chacun des éléments de la réaction de Lewis reconnaît un mécanisme propre.

Du premier élément de la réaction de Lewis, la rougeur locale, nous ne dirons rien, car il semble qu'il ne présente qu'un intérêt clinique minime.

Nous porterons notre attention sur *l'érythème réflexe* et sur *l'œdème*.

Nous avons d'ailleurs déjà signalé, chemin faisant, quelques modalités dans les dimensions de l'érythème et de l'œdème.

Nous avons vu ainsi que le diamètre de l'érythème oscillait entre 3 et 10 centimètres, celui de l'œdème entre 0,5 et plusieurs centimètres ; le maximum que nous avons personnellement constaté a été de 3 centimètres.

La forme de l'érythème et de l'œdème dépend du lieu de l'injection. En effet, si, au niveau du bras, de l'avant-bras, des cuisses, de l'abdomen, on pratique une

injection intradermique d'histamine, l'érythème et l'œdème ont une forme généralement circulaire.

Si, au contraire, l'injection est faite au niveau du dos, dans les espaces intercostaux, suivant la technique que nous avons employée, l'érythème prend une forme ovulaire très nette, à grand axe parallèle à l'axe des espaces intercostaux sous-jacents.

L'œdème subit, mais moins fréquemment, la même orientation.

Autres modifications

Roussy et Mosinger ont noté souvent, au voisinage de l'aréole rouge, l'existence de taches anémiques (anémie réflexe) nombreuses, largement étalées, apparaissant plus particulièrement dans certaines conditions pathologiques (myélites, radiculites).

Ces taches deviennent plus apparentes au niveau du membre supérieur lorsque le sujet place le bras dans la position verticale.

D'autres fois, l'érythème est entouré à sa périphérie d'un véritable anneau de vaso-constriction. Pour Roussy et Mosinger, ce phénomène ne semble pas dû à un « balancement circulatoire », car son intensité n'est nullement proportionnelle à celle de la rougeur de l'aréole. Il peut même arriver, écrivent Roussy et Mosinger, que la réaction anémique soit plus étendue que l'aréole rouge sur laquelle elle empiète progressivement.

Roussy et Mosinger ont, par ailleurs, recherché l'influence de l'état vaso-moteur antérieur sur la réaction cutanée à l'histamine.

Dans ce but, ils ont pratiqué cette réaction :

1° Dans des territoires cutanés en état de réaction inflammatoire;

2° Dans la zone de la cuti-réaction à la tuberculine;

- 3° Au niveau de taches érythémateuses spontanées;
- 4° Au niveau de raies vaso-motrices provoquées par la pointe mousse ou aiguë;
- 5° Sur taches anémiques;
- 6° Au niveau de zones cutanées préalablement irradiées.

1° La réaction inflammatoire fut provoquée à l'aide d'une goutte d'acide azotique. Le test à l'histamine pratiqué le lendemain sur la zone nécrotique fit apparaître un érythème réflexe de 9 millimètres, tandis qu'au niveau de la région symétrique l'érythème mesurait 2 millimètres. Dans les jours qui suivirent, la réaction érythémateuse se fit de plus en plus faible au fur et à mesure que la cicatrisation s'organisait.

2° Au niveau d'une zone où l'on avait pratiqué une cuti-réaction à la tuberculine, l'histamine provoqua un érythème réflexe qui s'atténua dans les jours qui suivirent, avec le développement de la réaction spécifique à la tuberculine. Lorsque la rougeur tuberculinique fut éteinte, vers le vingtième jour, le teste à l'histamine pratiqué sur le lieu même de la cuti-réaction, fit apparaître un érythème qui resta dans les limites de l'ancienne rougeur tuberculinique, pendant 24 heures consécutives, alors que sur le point symétrique, le test à l'histamine donnait un érythème de 29 millimètres, disparaissant dans le temps normal de 40 minutes.

3° Au niveau des taches érythémateuses spontanées, Roussy et Mossinger ne remarquèrent ni accentuation de la rougeur, ni œdème.

4° Les raies vaso-motrices faites à la pointe mousse, ou aiguë, ne modifièrent ni l'érythème, ni l'œdème, sauf dans un cas de raie rouge entourée de deux raies blanches, où l'érythème fut moins étendu.

5° Roussy et Mosinger ont également pratiqué le test histaminique au niveau de taches anémiques obtenues

après piqûre de l'épiderme au travers d'une goutte d'adrénaline. Nous nous sommes nous-mêmes livrés aux mêmes recherches, et nous sommes arrivés aux mêmes conclusions :

La piqûre à travers l'adrénaline déclenche une réaction anémique de 1 à 2 centimètres à contours polycycliques, presque toujours entourée d'un érythème plus ou moins étendu.

Appliquée au centre de la tache anémique, l'histamine provoque une rougeur locale et parfois de l'œdème, mais ne fait pas disparaître la zone d'ischémie centrale. Par contre, la réaction érythémateuse réflexe qui l'entoure est intensifiée.

6° Sur peau irradiée, tantôt l'érythème est augmenté; tantôt il est diminué, parfois il reste inchangé. L'œdème suit les mêmes variations.

De ces expériences, ces auteurs tirent la conclusion suivante :

L'état vaso-moteur antérieur influe manifestement sur la réaction cutanée à l'histamine; d'où la nécessité de pratiquer le test à l'histamine en peau saine.

Roussy et Mosinger ont encore étudié le test à l'histamine dans les zones cicatricielles. Sur cicatrice, la rougeur locale persiste, parfois même exagérée, tandis que l'érythème fait défaut. Dans la zone juxta-cicatricielle, l'érythème existe, mais s'arrête net au bord de la cicatrice, et la zone érythémateuse, au lieu de présenter une forme arrondie, comme dans le territoire cutané symétrique, recouvre une zone semi-lunaire dont la surface est à peu près égale à l'érythème de la zone symétrique.

La Réaction de Lewis peut encore subir des modifications dans la couleur de l'érythème et de l'œdème.

L'Erythème. — Comme son nom l'indique, l'érythème est rouge, mais l'intensité du coloris est d'une variabilité extrême. Il est parfois invisible ou quasi invisible *comme*

chez les diabétiques, et les sujets cachectiques. Il est parfois écarlate comme chez les hépatiques et les sujets qui présentent de la fièvre.

Il est curieux de constater que jusqu'ici, dans l'appréciation d'un test à l'histamine, on se soit beaucoup plus attaché à l'étude de la surface érythémateuse, qu'à l'intensité même de cet érythème.

L'érythème peut encore être modifié par la couleur propre de la peau. Un ictère des téguments lui communique une teinte cuivrée.

Il serait intéressant de voir les modifications de couleur chez d'autres sujets que ceux de race blanche.

L'œdème. — Normalement, il est blanc rosé, d'une teinte analogue aux téguments, mais nous avons vu qu'il peut prendre une teinte jaune, variable suivant le taux des pigments biliaires dans le sang.

LA DURÉE DE LA RÉACTION. — Normalement, la réaction passe par un maximum vers la 25^e minute, pour disparaître vers la 40^e minute environ, mais il existe là encore de grandes variations :

La réaction peut durer seulement 25 à 30 minutes, comme chez les diabétiques.

Elle peut être, au contraire, deux à trois fois plus longue, comme c'est le cas chez les cirrhotiques.

L'utilisation de la réaction de Lewis

De bonne heure, les auteurs ont pensé pouvoir se servir de la réaction de Lewis comme moyen de diagnostic, ou tout au moins comme moyen d'appréciation de certains états pathologiques.

Nous allons passer en revue les différentes utilisations qui en ont été faites, et qui découlent des propriétés de l'histamine.

I. — Quelques auteurs ont pensé que le test à l'histamine pourrait être d'une certaine utilité dans l'appréciation du tonus neuro-végétatif.

Ainsi, MM. Jausion, Giard et Boussen, dans un article intitulé : « L'intra-dermo-réaction à l'histamine chez les exoséreux et chez les pigmentés ethniques » paru dans le *Bulletin de la Soc. Franç. Dermato et Syphiligraphie*, 1937, t. I, p 698, pensent que « l'histamine favorise » serait le vague, par antagonisme du sympathique, chez « tous les exoséreux justement impressionnables à cet « égard, qui seraient des intolérants-nés, prompts à « l'exosérose, sous le signe d'un tonus vagal exagéré. »

Et plus loin, ils ajoutent :

« Depuis cinq ans que nous pratiquons de semblables épreuves, nous les avons vu caractériser, dans une « relative mesure, les aptitudes exoséreuses, ou par « contre sympathicotoniques, des téguments mis à « l'essai. »

II. — La réaction cutanée locale à l'histamine témoigne non seulement du pouvoir réactionnel des artérioles, des veinules et des capillaires de la peau, mais elle renseigne aussi sur la perméabilité capillaire.

Roussy et Mosinger pensent que de nombreux problèmes relatifs aux réactions cutanées et vasculaires en général, semblent pouvoir être étudiés avec fruit au moyen de cette réaction, qui constitue notamment un test « d'hydrophilie tissulaire » aussi intéressant que celui de Mac-Clure et Aldrich, et peut fournir des documents utiles pour l'étude du phénomène de l'inflammation.

III. — La réaction histaminique fut utilisée par I. Staar dans l'étude de la circulation périphérique des diabétiques; il vit dans ce test un critère de pronostic des lésions des membres, de nature gangréneuse, chez les diabétiques.

De 1928-1929 à 1934, l'auteur étudia la circulation périphérique d'une série de diabétiques au moyen de la réaction cutanée à l'histamine. L'histoire de ces malades fut suivie pendant cinq ans, ou jusqu'à leur mort.

Chez tous ceux qui présentèrent au niveau des pieds une réaction normale en 1929, il ne se développa, durant les cinq ans, aucun trouble sérieux.

Sur trente-deux malades ayant présenté une réaction histaminique anormale en 1929, cinq seulement n'ont présenté aucun trouble durant l'espace de cinq ans; quatre firent une gangrène; quatre autres firent une ulcération chronique ou une infection nécessitant leur hospitalisation; six autres présentèrent des douleurs sans lésions apparentes; les autres malades moururent avant le terme de cinq ans.

Les conclusions de l'auteur sont que : la réaction à l'histamine constitue un moyen simple de classer les diabétiques en trois groupes : l'un non immédiatement menacé de lésions vasculaires périphériques; un groupe moyen et un troisième groupe pour lequel de grandes précautions doivent être prises pour prévenir le développement de troubles des extrémités.

IV. — La réaction cutanée locale à l'histamine fut également employée dans le diagnostic de l'hypertension maligne, et de l'hypertension essentielle, ou encore de l'hypertension chez les artérioscléreux.

Cette recherche fut pratiquée presque simultanément par A. C. Ernstene et M. Snyder et par E. Dicker de Bruxelles.

Les premiers auteurs cités ont étudié la surface de l'érythème histaminique en en calquant les contours lorsqu'il atteignait son maximum d'étendue, puis en découpant exactement le dessin obtenu, et en déterminant par pesée, sa surface exacte.

Ils ont étudié cette réaction successivement chez des individus normaux, des artério-scléreux sans hypertension, chez des hypertendus essentiels, et enfin dans des cas d'hypertension maligne. Chez les individus normaux, ils ont trouvé que la surface érythémateuse variait entre 48 et 18 cm², la moyenne se trouvant autour de 31 cm².

Cette moyenne n'était pas modifiée dans l'hypertension essentielle, elle était légèrement abaissée chez les artério-scléreux sans hypertension, et au contraire fortement diminuée chez les malades atteints d'hypertension maligne, la moyenne tombant alors à 16 cm².

Les résultats obtenus par E. Dicker furent à peu près semblables. Cet auteur calculait la surface érythémateuse au moyen d'un calque de l'érythème, et d'un planimètre bipolaire d'Amsler.

L'auteur faisait en même temps, mais en un point différent, une intradermo-réaction à l'acétylcholine.

De l'étude de 90 cas normaux, il conclut que les surfaces moyennes dans l'histamine et l'acétylcholine étaient respectivement de 25 cm² et 17 cm² pour le dernier médicament.

Chez 58 artério-scléreux non hypertendus, les valeurs moyennes furent respectivement de : 24 cm² et 14 cm².

Chez 45 sujets présentant une hypertension avec sclérose vasculaire périphérique (hypertension essentielle), les moyennes furent de : 22 cm² et de 13 cm².

Chez ces trois groupes de sujets non seulement les surfaces érythémateuses étaient voisines, mais la couleur des érythèmes était presque identique et très nettement visible. De plus, la surface de l'érythème à l'acétylcholine était d'environ 1/3 inférieure à celle de l'histamine.

Au contraire, chez les sujets atteints d'hypertension maligne, néphrite chronique hypertensive, les érythèmes étaient très pâles, difficilement calquables; les érythèmes

à l'histamine et à l'acétylcholine étaient de surface identique, ou presque et d'une moyenne de 8 cm² pour l'histamine et 7,5 cm² pour l'acétylcholine.

L'auteur a, par ailleurs, remarqué qu'au cours des hypertensions passagères des scarlatines, qui surviennent vers le 12-25^e jour, la surface érythémateuse histaminique diminue par rapport à ce qu'elle était avant la phase hypertensive.

La même remarque fut faite chez des malades présentant une amygdalite streptococcique. La réduction de la surface érythémateuse disparaissant quand la phase hypertensive cesse.

A ce sujet, Dicker rapporte une observation intéressante et que nous reproduisons :

Il s'agit d'une femme, écrit-il, de 35 ans, admise au mois de septembre 1934 dans le service de médecine du professeur Govaerts pour examen général. L'examen objectif ne révèle rien de spécial. TA 12,5-7, et les épreuves à l'histamine et acétylcholine donnaient respectivement une surface d'érythème de 28 et 13. Sortie de l'hôpital, elle vient de temps en temps se montrer à la consultation où nous la revoyons pour céphalée et état grippal léger. La TA reste inchangée et les épreuves intradermiques donnent respectivement, le 3 octobre 1934, 26-14. Le 10 octobre, 28,4-15,4. Le 15 octobre, 29-16.

Le 7 janvier, elle se représente atteinte d'une amygdalite sévère, à streptocoques hémolytiques. La TA est toujours à 12,5-6. Les surfaces d'érythème n'ont pas changé. L'amygdalite évolue très rapidement. La TA prise tous les jours monte brusquement, le 11 janvier 1935, à 18-10 en même temps que les surfaces d'érythème diminuaient respectivement à 15 et 11. Le lendemain apparaissent de l'albumine et du sang dans les urines. Observée pendant quelques jours à la consultation externe, cette malade se soigne ensuite chez elle. Elle

revient deux mois plus tard, présentant les symptômes d'une glomérulonéphrite chronique, hypertensive et urémigène : urée sanguine 1 gr. 65 pour 1.000, albuminurie à 3 gr. pour 1.000. TA 25-15. Les réactions intradermiques ont une surface très réduite : 7 centimètres carrés pour l'histamine, 8 cm² pour l'acétylcholine.

V. — Enfin, une méthode nouvelle d'utilisation de la réaction cutanée locale à l'histamine a été proposée par le professeur Loefer et son élève Raphaël Spira, et a été exposée dans la thèse de ce dernier : « l'intradermo-réaction à l'histamine chez les hépatiques et les ictériques » (Paris 1937).

C'est O. Klein qui, en 1931, a montré que les papules produites dans la peau des ictériques par l'intradermo de petites quantités d'histamine deviennent beaucoup plus jaunes que les téguments alentour. Il montra qu'une teinte jaune peut être obtenue dans l'œdème histaminique, quand la concentration de la bilirubine dans le sang, bien qu'augmentée, est insuffisante pour produire une jaunisse dans le reste des téguments, ou conjonctives. Il attribua ce phénomène à la perméabilité anormale des capillaires pour les pigments biliaires, causée par l'histamine, laissant ainsi les pigments s'échapper et se concentrer dans l'œdème.

En 1936, Brodribb et E. R. Cullinam ont expérimenté cette méthode et ont constaté que le test est constamment positif quand la concentration de la bilirubine dans le sang atteint 0,5 mg pour 100.

Dans le cas d'ictère hémolytique, le test ne serait positif qu'à partir d'une concentration plus élevée, entre 1,1 et 1,4 mg pour 100.

La technique employée par l'auteur a été exposée dans un article intitulé : « A. Simple test for latent jaundice », by H. S. Brodribb and E. R. Cullinam, *Lancet* 1936, p. 1237.

R. Spira tire de son travail les conclusions suivantes :

1° Apparition chez les hépatiques en 10-15 minutes d'un œdème jaune d'intensité en rapport avec le taux de la bilirubinémie.

2° L'apparition de la coloration jaune a lieu même en l'absence d'ictère franc de la peau et des muqueuses.

3° Le test local à l'histamine présente un moyen très commode et approximativement suffisant de déceler au lit du malade un trouble de la fonction biliaire du foie.

Critique des mesures de la réaction de Lewis

L'histamine, comme on vient de le voir, a donc été largement utilisée en clinique, et dans des domaines différents.

Cependant, un fait se dégage de l'observation des travaux entrepris dans ce but : c'est l'imprécision des mesures permettant d'évaluer la réaction de Lewis, et de la comparer à la réaction du type normal.

Les mesures ont porté, nous l'avons vu, sur l'œdème; et pour en apprécier la coloration jaune, chez les hépatiques, ou tout au moins chez les ictériques et les ictériques latents (nous verrons plus loin pourquoi nous faisons cette différenciation), le professeur Loeper et son élève Spira ont établi une échelle colorimétrique.

A notre connaissance, cette technique n'a pas été employée dans l'appréciation de la coloration de l'érythème.

Les mesures ont surtout porté sur la surface érythémateuse; nous avons vu que pour évaluer cette surface, il fallait faire un calque de l'érythème, découper ce calque, le peser, ou en évaluer la surface au moyen d'un planimètre bipolaire, méthodes qui rendent la réaction pratiquement inutilisable en clinique, par la complexité des gestes qu'elles exigent, et surtout par leurs difficultés.

En effet, la limite de l'érythème n'est presque jamais nette; nous avons vu, qu'au pourtour il existe souvent des taches érythémateuses aberrantes; lorsque ces taches n'existent pas, c'est le flou des limites qui rend le calque pratiquement impossible à faire.

Enfin, il arrive que l'érythème est d'une pâleur telle qu'il est invisible au travers du papier calque.

L'imprécision des limites fait donc perdre au calcul de la surface une grande partie de sa valeur.

Pour bien juger de la réaction, il ne faut pas seulement apprécier la surface maxima de l'érythème ou la couleur de l'œdème, il faut encore noter le temps d'apparition de différents éléments.

Etude de l'élément thermique

Pour remédier à cette imprécision, notre Maître, le professeur Guy Laroche et le D^r J. Saidman ont eu l'idée, pour étudier la réaction chez les diabétiques soumis au rayonnement ultraviolet, de mesurer la perturbation thermique apportée sur la peau, au niveau de la zone érythémateuse, au moyen du thermomètre thermo-électrique pour mesure des températures cutanées, de J. Saidman, en y ajoutant l'étude du tonus neuro-végétatif.

Cette méthode, simple, rapide, exacte, a été étendue à l'étude de la réaction de Lewis.

Nous allons donc exposer les travaux que nous avons menés sur les conseils et sous la direction de ces auteurs.

Nous n'avons d'ailleurs trouvé nulle part, dans la littérature française ou étrangère relative à l'histamine, traces de semblables recherches.

Nous nous sommes attachés à l'étude simultanée des intradermo-réactions à l'histamine et à l'adrénaline et à celle du tonus neuro-végétatif.

Matériel de travail

Nous nous sommes servis des matériaux suivants :

— Solution d'histamine pour injection intradermique, stable, contenue en ampoule de 1 centimètre cube, renfermant 0 gr. 0005 de bichlorhydrate d'histamine.

— Solution de chlorhydrate d'adrénaline au 1/1.000.

— Seringue de petite capacité graduée en 1/10 de centimètre cube.

— Seringue de Kuss, à vis micrométrique permettant d'injecter des quantités précises de liquide.

— Thermomètre thermoélectrique du Dr J. Saidman. Cet appareil est construit suivant le principe du couple électrique formé dans un circuit de deux métaux différents réunis par une soudure.

Lorsque cette soudure est portée à une température différente de la température ambiante, il se développe dans le circuit un courant électrique, dont l'intensité est mesurée par un ampèremètre placé sur le circuit, gradué en 1/10 de degré. Les deux métaux et la soudure que l'on applique sur le point des téguments à étudier, sont montés dans un cylindre creux, en matière isolante, et renfermant par ailleurs un thermomètre à mercure indiquant la température ambiante. La température cutanée est obtenue par simple addition du chiffre fourni par le thermomètre à mercure, et du chiffre indiqué par l'aiguille de l'ampèremètre.

Au cours de nos recherches, nous n'avons eu à tenir compte que de la perturbation thermique, ou si l'on veut de l'élévation thermique produite au niveau de l'érythème, par rapport aux téguments d'alentour, ou par rapport au point symétrique. Il n'était donc pas nécessaire dans ces conditions de travail de tenir compte de la température ambiante.

— Pour étudier le tonus neurovégétatif, nous nous

sommes servis d'un appareil inscripteur, imaginé par Santenoi. La capsule de Marey étant en communication avec le brassard du Pachon.

Pour obtenir le maximum d'amplitude des oscillations enregistrées, la mesure était faite en plaçant tant le système : brassard-Pachon-capsule, à la tension artérielle moyenne du sujet.

Les réflexes solaire et oculocardiaque étaient obtenus suivant la méthode mise au point par Garreton et Santenoi, par pression progressive au niveau du creux épigastrique et des globes oculaires pendant dix secondes.

Technique opératoire

Nous avons pratiqué les injections chaque fois que cela était possible au niveau du dos. Si, au contraire, l'état du malade interdisait la position assise ou le décubitus ventral, l'injection intradermique était pratiquée sur l'avant-bras, au niveau de la masse musculaire épitrochléenne, au tiers supérieur de l'avant-bras, en évitant d'injecter l'histamine sur le trajet d'une veine et de placer, au cours de la mesure, le thermomètre sur une veine, ce qui eût été une cause d'erreur.

L'injection d'adrénaline, dans cette dernière circonstance, était faite sur le bras opposé.

Sur le dos, nous faisions l'injection d'histamine à 10 centimètres de la ligne médiane, un peu au-dessous de la pointe de l'omoplate.

L'injection d'adrénaline était faite du même côté, à environ 15 centimètres au-dessous du point précédent, sur la même verticale.

Pour réaliser l'expérience, nous nous placions dans les conditions suivantes :

Nous opérions dans une pièce, à l'abri du soleil et des courants d'air, et nous prenions la précaution d'éviter

toute cause de perturbation de l'air ambiant, telle que l'arrivée intempestive d'une tierce personne.

La région choisie pour l'injection était mise à nu environ un quart d'heure avant le début de l'expérience.

Puis, nous nous assurons, à l'aide du thermomètre de Saidman, que les points cutanés au niveau desquels nous allons injecter et prendre les températures de comparaison, étaient bien à un degré identique. Pour plus de sécurité et opérer de façon plus précise, nous dessinons sur la peau, à l'aide d'un crayon dermographique l'un au-dessus de l'autre, du côté gauche ou du côté droit, 2 cercles au centre desquels nous allons injecter : l'histamine dans le cercle supérieur, l'adrénaline dans le cercle inférieur; puis, sur les points symétriques par rapport à la colonne vertébrale, nous dessinons deux autres cercles au centre desquels nous allons placer le thermomètre, afin d'évaluer par comparaison l'élévation thermique des intradermo-réactions.

La désinfection des téguments était faite à l'alcool, mais l'alcool produisant un refroidissement en s'évaporant, nous avons soin d'en passer sur les quatre cercles.

Nous attendions au moins dix minutes pour que la température cutanée soit redevenue stable et en notant exactement l'heure, nous injectons simultanément l'histamine et l'adrénaline

Faits observés

L'histamine provoquait alors la réaction de Lewis érythémateuse que nous avons longuement décrite.

L'adrénaline provoquait une réaction en cocarde caractérisée par quatre éléments.

1° Au point d'injection, une petite tache ecchymotique, violacée, due probablement à une lésion des petits vaisseaux en contact avec l'adrénaline.

2° Un placard d'anémie réflexe, absolument blanc, de forme grossièrement ovulaire, mais à contours polycycliques déchiquetés, d'une surface d'environ 3 cm², apparaissant progressivement, plus lentement que l'érythème histaminique, mais diminuant aussi plus lentement. La disparition de ce placard dû à la vasoconstriction était entièrement réalisée au bout d'une heure. Précisons qu'à la suite de ces injections, nous n'avons jamais observé d'escarre cutané.

3° Entourant la zone d'anémie dans la proportion de 50 % des cas environ, une zone érythémateuse de dimension variable, formant une couronne autour de la zone d'anémie centrale, s'étendant excentriquement.

Cet érythème qui n'atteignait jamais les dimensions de celui obtenu par injection d'histamine, et qui toujours restait beaucoup plus pâle, disparaissait en même temps, donc bien avant la disparition de la zone d'anémie.

MM. Guy Laroche et Saidman pensent qu'il s'agit là d'une réaction vasodilatatrice due à la libération d'histamine, sous l'influence du traumatisme provoqué par l'injection d'adrénaline.

4° Au niveau de la zone d'anémie, un abaissement variable de la température cutanée, suivi bientôt d'un retour au point de départ, et parfois d'une élévation thermique secondaire.

Ou bien une élévation thermique survenait d'emblée, particulièrement quand la couronne érythémateuse était très intense, mais toujours inférieure au chiffre obtenu avec la réaction histaminique.

En pratiquant ces injections intradermiques d'histamine et d'adrénaline, nous avons remarqué la particularité suivante :

L'injection d'histamine étant poussée dans le derme, au moyen d'une aiguille spéciale, le liquide ainsi intro-

duit forme une petite papule, semi-sphérique à limites régulières. Au contraire, rien de semblable ne se produit en injectant l'adrénaline; le liquide fuse en tous sens dans le derme, et au lieu d'avoir une papule bien localisée, on obtient une figure irrégulière, analogue à celle qui résulte de l'écrasement d'une petite goutte d'encre entre deux feuilles de papier.

En outre, en poussant l'injection d'histamine, on a au doigt une sensation de résistance à vaincre, sensation qui n'existe pas pour l'injection d'adrénaline.

Nous pensons expliquer ainsi cette différence : l'histamine vasodilatatrice et exsudative, provoquant un gonflement des tissus, tassant ses éléments les uns contre les autres, provoque ainsi une densification, et l'on comprend que la pénétration du liquide exige un effort.

L'adrénaline au contraire, vasoconstrictive, diminuant le volume des éléments du derme, provoque ainsi la formation de fissures par où le liquide fuse aisément.

C'est à cette raison, croyons-nous, que l'anémie réflexe doit ses contours polycycliques.

La quantité de liquide à injecter

Nous nous sommes livrés à différentes recherches pour connaître la quantité optima de liquide à injecter, et particulièrement d'histamine. Dans ce but, nous avons pratiqué, à l'aide de la seringue de Kuss, sur le même sujet, une série d'intradermoréactions, à des doses progressivement croissantes d'histamine.

De ces expériences nous avons pu tirer les conclusions suivantes :

a) Il existe une quantité minima au-dessous de laquelle il ne se produit aucune réaction appréciable, tout au moins macroscopiquement, cette quantité est de l'ordre du 1/20 de centimètre cube.

b) La quantité optima est le 1/10 de centimètre cube.

c) Mais au-dessus il n'y a aucune proportionnalité entre les doses d'histamine injectée et l'intensité de la réaction, que cette intensité soit appréciée par la surface érythémateuse ou par l'élément thermique.

L'introduction dans le derme de 3/10 ou de 4/10 de centimètre cube d'histamine ne provoque nullement une réaction trois ou quatre fois plus intense, et en particulier l'élément thermique ne se trouve nullement modifié.

Il est d'ailleurs intéressant de noter ici que des constatations du même ordre ont été faites par MM. Jausion-Giard et Boussen (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1937, T. I, p. 698-705). Ces auteurs, en effet, ont remarqué que la concentration de la solution d'histamine n'avait aucune influence sur l'intensité de la réaction; ils ont écrit, dans l'article dont nous faisons mention plus haut :

« Alors que dans nos expériences la concentration des solutions injectées variait du simple au double, on n'en pouvait dire autant, ni des boules d'œdème, ni des aréoles d'érythème qu'elles engendraient. »

Mesure de l'élément thermique de la réaction de Lewis

Les injections d'histamine et d'adrénaline étant faites dans les conditions énoncées plus haut, nous opérons, pour la mesure de l'élément thermique, et sa comparaison avec les autres éléments de la réaction, de la façon suivante :

L'heure de l'injection étant notée, nous prenions les températures, c'est-à-dire, dans la circonstance, l'élévation thermique, produite au niveau de l'érythème, toutes les minutes, pendant les cinq premières minutes,

puis ensuite toutes les cinq minutes jusqu'au retour à l'égalité de température des différents points étudiés.

Pour mesurer l'élévation thermique, nous plaçons la soudure de deux métaux, du thermomètre électrique sur l'érythème, au voisinage de l'œdème, en ayant soin que la pression du thermomètre sur la peau soit moyenne; l'expérience nous a montré que tous les points de l'érythème sont à la même température, et constituent une sorte d'îlot thermique identique dans sa forme et dans ses dimensions à la zone érythémateuse.

Le chiffre indiqué étant noté, nous portons alors le thermomètre au niveau du point de comparaison choisi à l'avance; ce deuxième chiffre étant noté, et retranché du premier, nous avons l'élévation thermique produite au niveau de l'érythème.

La même manœuvre était faite pour la réaction adrénalinique, en plaçant le thermomètre sur la zone d'anémie réflexe.

En même temps, nous prenions les deux diamètres de l'érythème histaminique, en notant également sa couleur. La même appréciation était faite pour l'œdème et pour la réaction adrénalinique.

Nous avons établi pour chaque cas une courbe de l'élévation thermique en portant en ordonnée les températures et en abscisse les temps.

La réaction chez les sujets normaux

De l'étude d'une quarantaine de cas normaux, nous avons pu dégager un certain nombre de faits importants.

L'apparition de l'érythème est rapidement progressive, ce dernier est nettement visible au bout de deux à trois minutes.

Il a d'emblée une surface voisine de la maxima, qu'il atteindra progressivement vers la vingtième minute en-

viron, pour disparaître en 40 à 50 minutes. Les dimensions maxima sont en moyenne de 4 et 5 centimètres, ces chiffres indiquant les diamètres.

L'œdème apparaît également en 2 ou 3 minutes, son évolution est plus progressive que celle de l'érythème, il se constitue peu à peu et son maximum est atteint au bout de 20 minutes environ, pour des dimensions voisines de 7 à 8 millimètres de diamètre.

Sa teinte est celle de la peau de l'individu, mais en plus clair, il disparaît en 35 minutes environ, donc un peu avant l'érythème.

L'ÉLEVATION THERMIQUE. — Elle se manifeste dès les premières secondes qui suivent l'injection, avant même que l'érythème ne soit appréciable.

En règle générale, la courbe de l'élévation thermique est régulière, elle atteint son maximum en 25 minutes environ, et s'annule en même temps que l'érythème.

Toutefois, il est des cas où l'évolution de l'élévation thermique n'est pas fonction de l'évolution de l'érythème, notamment, l'élévation thermique n'est pas toujours d'autant plus forte que l'érythème est plus intense en couleur; remarquons qu'il ne s'agit là que d'une impression, car nous l'avons déjà vu, il est pour ainsi dire impossible de mesurer de façon exacte l'érythème, par sa surface ou l'intensité de sa coloration.

Cependant, nous avons remarqué le fait avec plus de netteté dans certains états pathologiques et notamment chez des hépatiques. D'autre part, chez certains diabétiques, ayant présenté une réaction érythémateuse paraissant normale, nous avons au contraire trouvé une élévation thermique nettement inférieure à la normale.

Mais répétons-le, il s'agit là de cas isolés dont nous ne saurions tirer de conclusions fermes.

Notons que le maximum thermique est variable suivant les sujets, et nous nous pensons autorisés par nos

résultats à considérer comme normales les réactions thermiques dont le maximum est compris entre 1°6 et 2°2.

Au-dessous de 1°4, la réaction est faible. Au-dessus de 2°5, la réaction est forte. Entre 1°4 et 1°6 d'une part, et 2°2 et 2°5 d'autre part, il est difficile de se prononcer dans un sens ou dans l'autre. Dans ces cas on peut affirmer que l'étude des trois éléments classiques de la réaction de Lewis ne donne pas de renseignements plus précis.

Les réactions donnent les mêmes chiffres chez un même sujet, à des moments différents, sous réserve qu'aucun élément nouveau ne vienne troubler sa santé, et s'il est placé dans les mêmes conditions d'observation.

La réaction adrénalinique que nous voulions expérimenter parallèlement à la réaction histaminique ne nous a pas donné dans ses réponses, de variations suffisamment marquées pour que nous puissions en tirer actuellement des conclusions utiles; nous n'en ferons donc pas état au cours des lignes qui suivront.

Etude de l'élément thermique chez les malades

Nous avons examiné 110 malades suivant la technique que nous avons exposée au début de cette étude. Mais notre attention a surtout été appelée par 4 catégories de malades réunissant en tout 65 cas, dont :

28 diabétiques,

9 basedowiens,

8 goitreux avec troubles cliniques d'ordre neuro-végétatif, mais sans augmentation du métabolisme basal.

20 hépatiques parmi lesquels :

- 15 cirrhotiques,
- 3 ictères catarrhaux,
- 2 cholécystites calculieuses avec ictère.

Nous avons classé les réactions thermiques en:
réactions faibles de 0° à 1°4,
réactions normales de 1°4 à 2°2,
réactions fortes de 2°2 à 5° et plus.

Mais dans l'appréciation de la réaction il faut également tenir compte de la durée de la réaction; nous avons vu que la durée normale d'une réaction était comprise entre 30 et 50 minutes environ.

Aussi, d'ores et déjà, nous croyons pouvoir émettre l'hypothèse qu'une réaction de Lewis dont l'érythème présente des dimensions normales, une élévation thermique comprise entre 1°4 et 2°2, mais une durée atteignant ou dépassant 60 minutes, est une réaction histaminique forte, nous reviendrons sur ce sujet après l'exposé des résultats que nous avons constatés.

LES DIABÉTIQUES. — Sur les vingt-huit diabétiques que nous avons examinés, quatorze ont donné une réaction faible, soit 50 % des cas.

Sept ont donné une réaction normale.

Sept autres ont donné une réaction forte.

Mais, fait important, sur les sept présentant une réaction forte, cinq avaient des antécédents hépatiques, personnels et familiaux, antécédents à type de coliques hépatiques, ictère ou subictère à rechute, troubles digestifs de la série hépatique, et troubles appartenant à la cholestémie familiale de Gilbert.

LES BASEDOWIENS. — Les neuf basedowiens que nous avons étudiés étaient tous manifestement atteints de maladie de Basedow avec métabolisme basal augmenté de plus de 20 %.

Ils ont tous présenté une réaction thermique faible (élévation comprise entre 0°6 et 1°4).

LES GOITREUX AVEC TROUBLES NEURO-VÉGÉTATIFS. — Sur huit cas, nous avons obtenu :

Six réactions faibles (de 0°8 à 1°2).

Deux réactions normales (1°6 et 2°).

LES HÉPATIQUES. — L'étude de cette catégorie de malades nous a donné des renseignements particulièrement intéressants.

a) Les cirrhotiques.

Sur quinze cas (il s'agit soit de cirrhoses à petit foie sans ascite, soit de cirrhoses hypertrophiques avec ascite abondante).

Dix ont donné une réaction thermique très élevée; en effet, les chiffres obtenus ont été les suivants : 2°5, 3°, 2°5, 4°3, 3°4, 4°, 5°, 5°, 3°5, 5°5.

Quatre ont donné une réaction thermique normale, mais sur ces quatre, trois ont présenté une réaction ayant duré plus de 60' dont une de 80' et un a présenté une réaction thermique faible.

b) Les ictères catarrhaux et les cholécystites calculieuses avec ictère.

Sur ces cinq malades, deux ont présenté une réaction thermique et une durée de réaction normales;

Un a présenté une réaction thermique forte (2°8) et une durée de réaction normale (45 minutes);

Deux ont présenté une réaction thermique faible 1°1 et 1°4 et une durée inférieure à 30 minutes.

Nous pouvons résumer nos résultats en un tableau extrêmement simple et ne tenant compte que du facteur thermique pour prendre les cas les plus typiques.

RÉACTIONS THERMIQUES

MALADIES	FORTE	NORMALE	FAIBLE
Cirrhoses	66,6 %	26,6 %	6 %
Diabète	25 %	25 %	50 %
Basedow	0	0	100 %
Ictères catarrhaux et cholécystite plus ictère	1 cas	2 cas	2 cas

Si nous tenons compte de la durée en même temps que de l'élévation thermique, nous voyons que chez les cirrhotiques il y a :

- 86 % de réactions histaminiques fortes;
- 6 % de réactions normales;
- 6 % de réactions faibles.

En résumé, nous pouvons tirer de ces résultats les renseignements suivants : il y a trois catégories de sujets, les normaux, les hypersensibles à l'histamine et les hypsensibles.

Quelle explication peut-on donner de la sensibilité à l'histamine

Il serait imprudent dans l'état actuel de nos connaissances sur le mécanisme exact de la réaction de Lewis, de vouloir trancher la question, nous en sommes donc réduits aux hypothèses, mais ces hypothèses ouvrent, croyons-nous, un champ d'expériences intéressantes.

L'hypersensibilité.

Nous avons vu que cette catégorie de sujets était fournie par les cirrhotiques; nous avons vu également que l'histamine était détruite en partie dans le foie. Notre Maître, le Professeur agrégé Guy Laroche pense même que dans cette fonction, le foie joue le rôle principal.

N'est-il pas logique alors de penser que les sujets dont le foie déficient ne détruira pas l'histamine, seront imprégnés en quelque sorte par ce corps qui, présent dans les humeurs, dans l'intimité même des tissus, sous une forme telle qu'il ne sera pas toujours aisé de le déceler (nous avons vu à ce sujet qu'il n'y a pas de réaction spécifique de l'histamine), sera ainsi responsable de la sensibilité exagérée de ces malades vis-à-vis du toxique.

Dans ces circonstances, la goutte d'histamine introduite dans le derme faisant déborder le vase, si cette image nous est permise.

N'y aurait-il pas alors un parallélisme entre l'insuffisance hépatique et la sensibilité à l'histamine?

Mais répétons-le, il s'agit là d'une simple hypothèse qui a toutefois pour elle le mérite d'être basée sur des faits d'expériences, et en outre de commander une série de recherches intéressantes.

Notre Maître Guy Laroche et le Dr J. Saidman pensent qu'une autre hypothèse peut être envisagée pour expliquer la sensibilité à l'histamine. Cette hypothèse est la suivante :

La sensibilité à l'histamine ne résulterait-elle pas d'une aptitude des tissus à détruire ou fixer rapidement l'histamine introduite par voie dermique?

Rapport du tonus neuro-végétatif et de la réaction thermique

Le dérèglement du système neuro-végétatif est souvent mis en cause en pathologie, pour expliquer un certain nombre de troubles : troubles vaso-moteurs, nervosisme, tremblement, palpitations, émotivité, en résumé tout ce cortège de petits signes dont se plaignent certains malades porteur d'un goitre sans élévation du métabolisme de base; dont se plaignent encore certaines femmes aux approches de la ménopause, etc...

Ces troubles sont en grande partie amendés par le repos et les médicaments agissant sur le vague et le sympathique. Leur étiologie neuro-végétative semble donc établie.

Un fait frappe cependant lorsqu'on étudie le système neuro-végétatif de tels malades avec des moyens précis: c'est la difficulté de mettre en lumière le dérèglement du système vaguo-sympathique.

D'après Santenaise et Garrelon, lorsque chez un sujet normal, on porte une excitation, suivant la technique indiquée par eux, sur le sympathique et le vague, on obtient une réponse positive dans les deux cas, mais légèrement plus positive pour le vague; autrement dit le sujet normal est un amphotonique à prédominance légèrement vagotonique.

Lorsqu'on pratique au hasard un certain nombre de tracés de ces réflexes, un fait s'impose, la rareté du sujet normal ainsi défini.

De l'étude des tracés que nous avons pu obtenir, il résulte que sur une série de trente sujets examinés, il n'y a qu'un seul vagotonique. On trouve au contraire, huit amphotoniques et vingt et un sympathicotoniques.

C'est dire *qu'à aucune des réactions histaminiques fortes* que nous avons observées, ne correspond la vagotonie observée en pareil cas par certains auteurs.

Il ne semble donc pas qu'on puisse expliquer l'un par l'autre.

Le seul sujet vagotonique que nous avons rencontré, était un hypertendu qui fit une réaction thermique normale, et une triade de Lewis normale, nous insistons sur ce dernier point.

Sur les huit amphotoniques, trois firent une réaction normale, cinq une réaction faible.

Sur les vingt et un sympathicotoniques, huit firent une réaction forte, six une réaction normale et sept une réaction faible.

D'après cette statistique, il nous semble difficile de conclure à un rapport entre l'intensité de la réaction cutanée à l'histamine et le tonus neuro-végétatif.

CONCLUSIONS

De notre travail, nous nous pensons autorisés à tirer les conclusions suivantes :

1° La réaction de Lewis dont l'utilité n'est plus à démontrer est une réaction parfois difficile à interpréter si l'on s'en tient à l'étude de la surface ou du coloris de l'érythème. Par ailleurs, l'imprécision et la multiplicité des gestes nécessaires à leur évaluation, rend la réaction presque impraticable au lit du malade;

2° Le Professeur Guy Laroche et M. J. Saidman ont montré qu'un quatrième et nouvel élément pouvait être mesuré exactement et rapidement : l'élévation de la température cutanée au niveau de l'érythème.

Nous avons pensé démontrer que les modifications thermiques observées étaient d'une intensité suffisante pour classer les sujets en trois catégories : les hypersensibles à l'histamine, les normaux, les hyposensibles.

Nous nous sommes attachés plus particulièrement à l'étude des hépatiques, des diabétiques et des basedowiens, et nous avons montré que les cirrhotiques étaient hypersensibles, alors que les malades atteints d'ictère catarrhal banal ne l'étaient pas. Nous pensons qu'il y a là un fait intéressant méritant de nouvelles recherches.

Nous avons également montré que les diabétiques et les basedowiens étaient, au contraire, hyposensibles en général.

3° De l'étude des tracés des réflexes coeliaques et oculo-cardiaques de ces malades, nous ne pouvons conclure d'une façon précise à l'intervention d'un facteur neuro-végétatif, dans les modalités de la réaction à l'histamine.

En effet, nous n'avons jamais observé de parallélisme entre l'hypersensibilité et la vagotonie d'une part, l'hyposensibilité et la sympathicotonie d'autre part.

BIBLIOGRAPHIE

- ALÉCHINSKY. — Sur la nature histaminique de la substance libérée dans la peau, sous l'influence d'agents physiques. *C. R. Soc. Biol.*, vol. CXIII, p. 899-1000.
- BINET L. et MARQUIS. — La destruction de l'histamine par le poumon. *C. R. Soc. de Biol.*, séance 30-3-35. T. 118, N° 13.
- H.-S. BRODRILL et E.-R. CULLINAM. — A simple test for latent jaundice. *Lancet* 230, 1237, 1936.
- E. CHABROL et A. BUSSON. — L'ictère latent des cholécystites chroniques. *La Presse Médicale*, 42-228, 1934.
- H. CLAUDE, GARRELON et SANTENOISE. — Le réflexe solaire. *J. de Physiologie et Path. gén.*, 1924, p. 858.
- E. DICKER. — Réaction locale des capillaires à l'histamine et acétylcholine au cours de diverses variétés d'hypertension. *La Presse Médicale* 44, 1454, 1936.
- H. DUBAR, A. LAMACHE. — L'action de l'histamine sur la tension du globe oculaire. Influence du système neuro-végétatif. *Bull. Soc. d'Opht. de Paris*, p. 421-423, oct. 1929.
- H.-E. KEUSTAM. — Intra dermal histamin injection in diagnosis of latent jaundice. *Hygiea* 94, 426, 1932.
- H. HAXTHAUSEN. — Cutaneous réaction to histamine as diagnostic method in arterial diseases. *Nord. med. tidskr* 15 : 127-133, 22 janv. 1938.
- HOLTZ. — Production de l'histamine par irradiation. *Klin Wochenscher*, n° 41, 14-10-33.
- J. JANKOWSKI. — La libération de l'histamine dans la peau de l'homme. *C. R. et Mem. Soc. de Biol.*, III, 318, 1932.

- JAUSION-GIARD et BOUSSEN. — L'intra dermo, réaction à l'histamine chez les exoséreux et chez les pigmentés ethniques. *Bull. Sté Franç. de Dermato et Syphil.* Séance du 15 avril 1937, n° 4.
- JAUSION-GIARD, BOUSSEN, CHE-TCHON-CHING. — Intra-dermo-réaction à l'histamine et lumière. *Bull. Sté Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie.* Séance du 15 avril 1937, 44 : 706-708, n° 4.
- G. LAROCHE, SAIDMAN J., HADJIPAVLOU B. — L'élément thermique dans les réactions cutanées à l'histamine; sa valeur chez les diabétiques. Séance du 19 mars 1938 In : C. R. *Sté de Biol.*, n° 11, 1938.
- Th. LEWIS. — Blood vessels of human skin and their responses. *Shaw*, London, 1927.
- M. LÆPER et A. MOUGEOT. — L'action hydropigène de quelques imidazols. *C. R. Soc. de Biol.*, 118-510, 1935.
- M. LÆPER et A. MOUGEOT. — Sur l'action vasculaire de quelques imidazols. *C. R. Soc. de Biol.*, 116, 33, 1934.
- M. LÆPER, P. PERREAU et L. ROY. — L'intra-dermo-réaction à l'histidine. *C. R. Soc. de Biol.*, 121, 1621, 1936.
- M. LÆPER, M. PERRAULT. — La crise d'imidazols à la période critique de certaines maladies. *La Presse Médicale*, 42, 1973, 1934.
- LEVENT R. — L'histamine. *Gaz. des Hôp.*, n° 104, 29-12-34.
- LOOS. — Histamine et inflammation. *Wien Klin Wochens.*
- M. LÆPER, PERRAULT et LESURE. — Rétention des imidazols dans les affections cardio-rénales. *Bull. Soc. de Biol.*, 27 octobre 1934.
- M. LÆPER, PERRAULT, BIOY et LESURE. — L'origine parentérale des imidazols. *C. R. Soc. de Biol.*, 10 novembre 1934.
- PERRAULT. — L'histamine, sa constitution, ses origines, son action. *Le Progrès Médical*, n° 5, 30-1-37.

- E. JOLTRAIN, R. BÉNARD et GADJOS. — Dermographisme et ionisation à l'histamine. *Bull. Soc. Franç. de Dermato et Syphiligraphie*, p. 1028, 1937
- G. ROUSSY et MOSINGER. — A propos de la réaction cuta-
l'histamine; ses modifications physiologiques et pa-
thologiques, son mécanisme. *Presse Médicale*, 41, 635,
1933.
- G. ROUSSY, et MOSINGER. — Sur l'influence de certains
facteurs locaux dans la réaction cutanée locale à
l'histamine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, vol. IX, p. 26-28.
- G. ROUSSY et M. SINGER. — A propos de la réaction cuta-
née locale à l'histamine. *C. R. Soc. de Biol.*, vol. CVIII,
10-12-31, p. 1126-1128.
- G. ROUSSY et MOSINGER. — Sur le rôle des fibres sensi-
tives dans le mécanisme de la vaso-dilatation réflexe
d'origine histaminique. *C. R. Soc. de Biol.*, vol. CVIII,
1931, p. 1129-1130.
- J. STAAR. — Value of cutaneous histamin reaction in pro-
gnosis of pedal lesions in diabètes mellitus, after his-
tories of 89 patients for 5 years. *Am. J. M. Sc.* 188 :
548-554, octobre 1934.
- P. SARADKICHVILI, M. RAFFIN. — Effets de l'histamine, de
l'adrénaline et de l'atropine Sympathique et vague,
équilibre acide-base, mouvements du chlore et de
l'eau. *J. de Physiol. et de pathol. génér.*, 27 : 795-813.
Décembre 1929.
- SPIRA RAPHAËL. — L'intra dermo-réaction à l'histamine
chez les hépatiques et les ictériques. (Thèse de Paris,
1938.)
- UNGAR G. — Histaminergie. Les substances histaminiques
et la transmission chimique de l'influx nerveux. L'his-
taminergie normale et pathologique. Paris. Hermann,
1937, in-8°. *Actualité scientifique et industrielle*, 471.
- ZWILLING. — Contribution à la question de l'histaminé-
mie. Thèse de Strasbourg, 1936-37.